

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of :

Teresa MUJICA-FERNAUD et al.

Serial No. : Unassigned

Filed : December 2, 2003

For : 2-BENZOYLCHROMONE DERIVATIVES

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT(S)

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

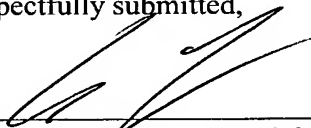
Submitted herewith is a certified copy of each of the below-identified document(s),
benefit of priority of each of which is claimed under 35 U.S.C. § 119:

COUNTRY	APPLICATION NO.	FILING DATE
GERMANY	102 56 174.5	December 2, 2002

Acknowledgment of the receipt of the above document(s) is requested.

No fee is believed to be due in association with this filing, however, the Commissioner is hereby authorized to charge fees under 37 C.F.R. §§ 1.16 and 1.17 which may be required to facilitate this filing, or credit any overpayment to Deposit Account No. 13-3402.

Respectfully submitted,



Csaba Henter, Reg. No. 50,908
Attorney for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO
& BRANIGAN, P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Blvd. Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
Telephone: (703) 243-6333
Facsimile: (703) 243-6410

Attorney Docket No.: MERCK-2805

Date: December 2, 2003
K:\Merck\2805\Submission of Priority Documents.doc

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 56 174.5

Anmeldetag: 02. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
Darmstadt/DE

Bezeichnung: 2-Benzoylchromonderivate

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

2-Benzoylchromonderivate

2-Benzoylchromonderivate

Hintergrund und Zusammenfassung

5

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

10

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinase hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorwachstum, Arteriosklerose, altersbedingte Makula-Degeneration, diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen und dergleichen bei Säugetieren.

20

Bei den Tyrosinkinasen handelt es sich um eine Klasse von Enzymen, die die Übertragung des endständigen Phosphats des Adenosintriphosphats auf Tyrosinreste bei Proteinsubstraten katalysieren. Man nimmt an, dass den Tyrosinkinasen bei verschiedenen Zellfunktionen über die Substratphosphorylierung eine wesentliche Rolle bei der Signaltransduktion zukommt. Obwohl die genauen Mechanismen der Signaltransduktion noch unklar sind, wurde gezeigt, dass die Tyrosinkinasen wichtige Faktoren bei der Zellproliferation, der Karzinogenese und der Zelldifferenzierung darstellen.

30

Die Tyrosinkinasen lassen sich in Rezeptor-Tyrosinkinasen und zytosolische Tyrosinkinasen einteilen. Die Rezeptor-Tyrosinkinasen weisen einen extrazellulären Teil, einen Transmembranteil und einen intrazellulären Teil auf, während die zytosolischen Tyrosinkinasen ausschließlich intrazellulär vorliegen.

35

Die Rezeptor-Tyrosinkinasen bestehen aus einer Vielzahl von Transmembranrezeptoren mit unterschiedlicher biologischer Wirksamkeit. So wurden ungefähr 20 verschiedene Unterfamilien von Rezeptor-Tyrosinkinasen identifiziert. Eine Tyrosinkinase-Unterfamilie, die die Bezeichnung HER-Unterfamilie trägt, besteht aus EGFR, HER2, HER3 und HER4. Zu den Liganden dieser Rezeptor-Unterfamilie zählen der Epithel-Wachstumsfaktor, TGF- α , Amphiregulin, HB-EGF, Betacellulin und Heregulin. Die Insulin-Unterfamilie, zu der INS-R, IGF-IR und IR-R zählen, stellt eine weitere Unterfamilie dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen dar. Die PDGF-Unterfamilie beinhaltet den PDGF- α - and - β -Rezeptor, CSFIR, c-kit und FLK-II. Außerdem gibt es die FLK-Familie, die aus dem Kinaseinsertdomänenrezeptor (KDR), der fötalen Leberkinase-1 (FLK-1), der fötalen Leberkinase-4 (FLK-4) und der fms-Tyrosinkinase-1 (flt-1) besteht. Die PDGF- und FLK-Familie werden üblicherweise aufgrund der zwischen den beiden Gruppen bestehenden Ähnlichkeiten gemeinsam diskutiert. Für eine genaue Diskussion der Rezeptor-Tyrosinkinasen siehe die Arbeit von Plowman et al., *DN & P* 7(6):334-339, 1994, die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

Die zytosolischen Tyrosinkinasen bestehen ebenfalls aus einer Vielzahl von Unterfamilien, darunter Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, and LIMK. Jede dieser Unterfamilien ist weiter in verschiedene Rezeptoren unterteilt. So stellt zum Beispiel die Src-Unterfamilie eine der größten Unterfamilien dar. Sie beinhaltet Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr und Yrk. Die Src-Enzymunterfamilie wurde mit der Onkogenese in Verbindung gebracht. Für eine genauere Diskussion der zytosolischen Tyrosinkinasen, siehe die Arbeit von Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

Sowohl die Rezeptor-Tyrosinkinasen als auch die zytosolischen Tyrosinkinasen sind an Signalübertragungswegen der Zelle, die zu verschiedenen Leidenszuständen führen, darunter Krebs, Schuppenflechte und Hyperimmunreaktionen, beteiligt.

Es wurde vorgeschlagen, dass verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie die an sie bindenden Wachstumsfaktoren eine Rolle bei den Angiogenese spielen, obwohl einige die Angiogenese indirekt fördern könnten (Mustonen und Alitalo, *J. Cell Biol.* 129:895-898, 1995). Eine dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen ist die fötale Leberkinase 1, auch FLK-1 genannt. Das menschliche Analog der FLK-1 ist der kinase-insert-domänenhaltige Rezeptor KDR, der auch unter der Bezeichnung Gefäß-endothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 2 bzw. VEGFR-2 bekannt ist, da er VEGF hochaffin bindet. Schließlich wurde die Maus-Version dieses Rezeptors auch ebenfalls NYK genannt (Oelrichs et al., *Oncogene* 8(1):11-15, 1993). VEGF und KDR stellen ein Ligand-Rezeptor-Paar dar, das eine wesentliche Rolle bei der Proliferation der Gefäßendothelzellen und der Bildung und Sprossung der Blutgefäße, die als Vaskulogenese bzw. Angiogenese bezeichnet werden, spielt.

Die Angiogenese ist durch eine übermäßig starke Aktivität des Gefäß-endothelwachstumsfaktors (VEGF) gekennzeichnet. Der VEGF besteht eigentlich aus einer Familie von Liganden (Klagsburn und D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996). Der VEGF bindet den hochaffinen transmembranösen Tyrosinkinaserezeptor KDR und die verwandte fms-Tyrosinkinase-1, auch unter der Bezeichnung Flt-1 oder Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 1 (VEGFR-1) bekannt. Aus Zellkultur- und Gen- Knockout-Versuchen geht hervor, dass jeder Rezeptor zu unterschiedlichen Aspekten der Angiogenese beiträgt. Der KDR führt die mitogene Funktion des VEGF herbei, während Flt-1 nichtmitogene Funktionen, wie diejenigen, die mit der Zelladhäsion in Zusammenhang stehen, zu modulieren scheint. Eine Hemmung des KDR moduliert daher das Niveau der mitogenen VEGF-Aktivität. Tatsächlich wurde gezeigt, dass das Tumorstadium von der antiangiogenen Wirkung der VEGF-Rezeptor-Antagonisten beeinflusst wird (Kim et al., *Nature* 362, S. 841- 844, 1993).

Feste Tumore könne daher mit Tyrosinhemmern behandelt werden, da diese Tumore für die Bildung der zur Unterstützung ihres Wachstums

erforderlichen Blutgefäße auf Angiogenese angewiesen sind. Zu diesen festen Tumoren zählen die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Karzinome, bei denen eine Überexpression oder Aktivierung von Raf-aktivierenden Onkogenen (z.B. K-ras, erb-B) beobachtet wird. Zu diesen Karzinomen zählen Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom. Hemmstoffe dieser Tyrosinkinase eignen sich daher zur Vorbeugung und Behandlung von proliferativen Krankheiten, die durch diese Enzyme bedingt sind.

Die angiogene Aktivität des VEGF ist nicht auf Tumore beschränkt. Der VEGF ist für die bei diabetischer Retinopathie in bzw. in der Nähe der Retina produzierte angiogene Aktivität verantwortlich. Dieses Gefäßwachstum in der Retina führt zu geschwächter Sehkraft und schließlich Erblindung. Die VEGF-mRNA- und -protein-Spiegel im Auge werden durch Leiden wie Netzhautvenenokklusion beim Primaten sowie verringertem pO_2 -Spiegel bei der Maus, die zu Gefäßneubildung führen, erhöht. Intraokular injizierte monoklonale Anti-VEGF-Antikörper, oder VEGF-Rezeptor-Immunkonjugate, hemmen sowohl im Primaten- als auch im Nagetiermodell die Gefäßneubildung im Auge. Unabhängig vom Grund der Induktion des VEGF bei der diabetischen Retinopathie des Menschen, eignet sich die Hemmung des Augen-VEGF zur Behandlung dieser Krankheit.

Die VEGF-Expression ist auch in hypoxischen Regionen von tierischen und menschlichen Tumoren neben Nekrosezonen stark erhöht. Der VEGF wird außerdem durch die Expression der Onkogene ras, raf, src und p53-Mutante (die alle bei der Bekämpfung von Krebs von Bedeutung sind) hinaufreguliert. Monoklonale Anti-VEGF-Antikörper hemmen bei der Nacktmaus das Wachstum menschlicher Tumore. Obwohl die gleichen Tumorzellen in Kultur weiterhin VEGF exprimieren, verringern die Antikörper ihre Zellteilungsrate nicht. So wirkt der aus Tumoren stammende VEGF nicht als autokriner mitogener Faktor. Der VEGF trägt

daher in vivo dadurch zum Tumorwachstum bei, dass er durch seine parakrine Gefäßendothelzellen-Chemotaxis- und -Mitogeneseaktivität die Angiogenese fördert. Diese monoklonalen Antikörper hemmen auch das Wachstum von typischerweise weniger stark vaskularisierten Human-Kolonkarzinomen bei thymuslosen Mäusen und verringern die Anzahl der aus inokulierten Zellen entstehenden Tumore.

Die Expression eines VEGF-bindenden Konstrukts von Flk-1, Flt-1, dem zur Entfernung der zytoplasmatischen Tyrosinkinasedomänen, jedoch unter Beibehaltung eines Membranankers, verkürzten Maus-KDR-Rezeptorhomologs, in Viren stoppt praktisch das Wachstum eines transplantierbaren Glioblastoms bei der Maus, vermutlich aufgrund des dominant-negativen Mechanismus der Heterodimerbildung mit transmembranösen Endothelzellen-VEGF-Rezeptoren.

Embryostammzellen, die in der Nacktmaus üblicherweise in Form von festen Tumoren wachsen, bilden bei Knock-out aller beider VEGF-Allele keine nachweisbaren Tumore. Aus diesen Daten gemeinsam geht die Rolle des VEGF beim Wachstum fester Tumore hervor. Die Hemmung von KDR bzw. Flt-1 ist an der pathologischen Angiogenese beteiligt, und diese Rezeptoren eignen sich zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Angiogenese einen Teil der Gesamtpathologie, z.B. Entzündung, diabetische Retina-Vaskularisierung sowie verschiedene Formen von Krebs, darstellt, da bekannt ist, dass das Tumorwachstum angiogeneseabhängig ist (Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, S. 1-8, 1991).

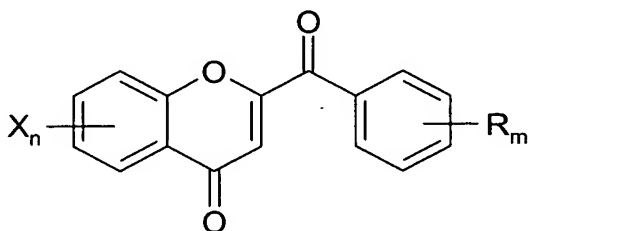
Die Identifikation von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften der Tyrosinkinase.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich darüberhinaus als Nahrungsmittelzusatzstoffe, zur Behandlung von Krankheiten und/oder Fehlfunktionen, die durch oxidative Stressbedingungen charakterisiert sind, sowie als Nahrungsmittelzusatzstoffe, ferner in kosmetischen Formulierungen als Sonnenschutzmittel.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R -OH, -OA, Phenoxy, Ar, -O-CO-A, SO₃H, SO₃A, -OSO₃H, -OSO₃A, -OSO₂A, SO₂A, Hal, COOH, COOA, CONH₂, NHSO₂A, COA, CHO oder SO₂NH₂,

zwei Reste R zusammen auch Methylendioxy oder Ethylendioxy,

X OH,

zwei Reste X zusammen auch Methylendioxy oder Ethylendioxy,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A substituiertes Phenyl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, wobei 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 1, 2, 3 oder 4,

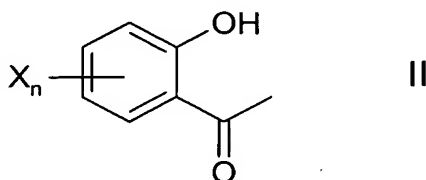
m 1, 2, 3, 4 oder 5

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

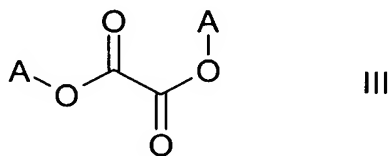
Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-4 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

5 a) zunächst eine Verbindung der Formel II

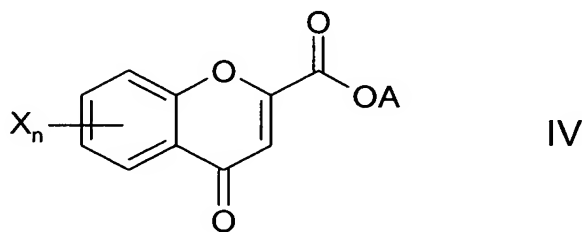


worin

X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der Formel III



worin A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet,
zu einer Verbindung der Formel IV

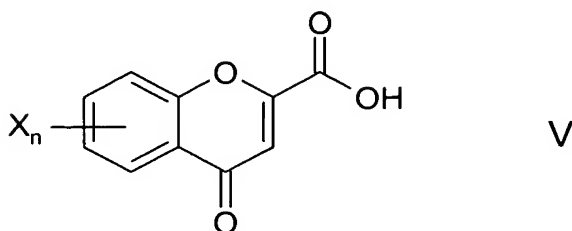


worin X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben
und A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet,

umsetzt,

b) anschließend den Ester IV zur Carbonsäure V hydrolysiert

5

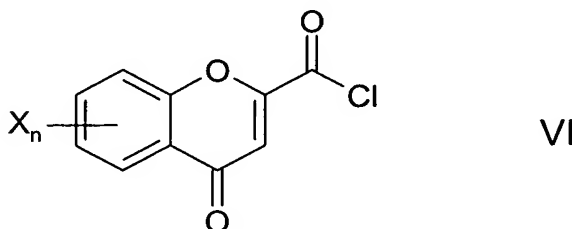


10

worin X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

c) anschließend die Carbonsäure V in das entsprechende Säurechlorid VI

15

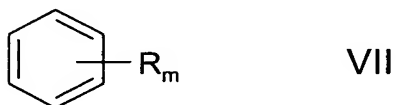


20

worin X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
überführt

und dann die Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel VII

25



worin m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
in einer Friedel-Crafts-Acylierung zu einer Verbindung der Formel I
umsetzt

30

und/oder

35

d) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,

1-Ethylpropyl, Hexyl, 1- , 2- , 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1- , 1,2- , 1,3- , 2,2- , 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

5

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

10

OA bedeutet Alkoxy und ist vorzugsweise z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Trifluormethoxy oder Cyclopentoxy.

15

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

20

R bedeutet vorzugsweise -OH, -OA, Phenoxy oder -O-CO-A, insbesondere OH oder OA, ganz besonders bevorzugt OH.

Die Verbindungen der Formel I können in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

25

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

30

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

35

in Ia	R	-OH oder -OA,
	X	OH,

5 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 wobei 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 n 1, 2, 3 oder 4,
 m 1, 2, 3, 4 oder 5
 bedeuten;

 in Ib R -OH oder -OA,
 X OH,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 n 1 oder 2,
 m 1, 2 oder 3
 bedeuten,

15 in Ic R -OH oder -OA,
 X OH,
 zwei Reste R zusammen auch Methylendioxy oder
 Ethylendioxy,
 X OH,
 zwei Reste X zusammen auch Methylendioxy oder
 Ethylendioxy,

25 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 n 1 oder 2,
 m 1, 2 oder 3
 bedeuten,

30 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die nachstehenden
 Verbindungen der Formel I

35

5-Hydroxy-2-(2',4'-dihydroxybenzoyl)-chromon,

5-Hydroxy-2-(2'-hydroxy-4',5'-methylenedioxy-benzoyl)-chromon,
6-Hydroxy-2-(2'-hydroxy-4',5'-methylenedioxy-benzoyl)-chromon,
6,7-Methylenedioxy-2-(2'-hydroxy-4',5'-methylenedioxy-benzoyl)-
chromon,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)

15 beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

20 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

25 Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

30 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III zuerst zu Verbindungen der Formel IV umsetzt.

35 Die Umsetzung erfolgt nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind.

Zunächst erfolgt Reaktion in einem geeigneten Alkohol in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalialkoholats, z.B. in Ethanol/Natrium-ethanolat oder Methanol/Kalium-methanolat.

5 Grundsätzlich können auch die nachfolgenden inerten Lösungsmittel verwendet werden.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie 10 Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol- 15 monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder 20 Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen 25 einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

30 Die Cyclisierung zur Verbindung der Formel IV erfolgt säurekatalysiert, durch Zugabe geeigneter Mineralsäuren, wie z.B. Salzsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure.

35 Reaktionszeit und Temperatur sind vorzugsweise wie oben angegeben.

Die Ester der Formel IV können z.B. mit Essigsäure und/oder HCl oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° zu den Carbonsäuren der Formel V verseift werden.

5

Die Verbindungen der Formel V werden nach Standardmethoden z.B. mit Oxalylchlorid in einem inerten Lösungsmittel zu dem entsprechenden Säurechlorid der Formel VI umgesetzt.

10

Inertes Lösungsmittel, Reaktionszeit und Temperatur sind vorzugsweise wie oben angegeben.

15

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel VI mit den Verbindungen der Formel VII zu den Verbindungen der Formel I erfolgt unter Friedel-Craftsbedingungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind.

20

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.

25

Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.

30

Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefel-

35

säure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

5 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

10 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

15 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

20 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei
25 der Synthese eingesetzt werden.

30 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch
35 aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trenn-

mittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere
Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte
Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder
alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/
Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen
der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Her-
stellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere
auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit
mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder
Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren
weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens
eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veteri-
närmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder
anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),
parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbin-
dungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzyl-
alkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine,
Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.
Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees,
Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen An-
wendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugs-
weise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen
oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder
oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch

- lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.
- Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
 - (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

VERWENDUNG

Einzelheiten

I.

5

10

15

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten. Zu diesen Krankheiten zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung (oder Angiogenese), die das Wachstum fester Tumoren fördert, die Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

20

25

30

35

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, wobei man bei diesem Verfahren dem Säugetier eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht. Bevorzugte Karzinome für die Behandlung stammen aus der Gruppe Hirnkarzinom, Urogenitaltraktkarzinom, Karzinom des lymphatischen Systems, Magenkarzinom, Kehlkopfkarzinom und Lungenkarzinom. Eine weitere Gruppe bevorzugter Krebsformen sind Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom.

Ebensfalls umfasst ist die Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, wobei man bei diesem Verfahren einem Säugetier, das einer

derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht. Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen.

Die Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten, wobei man bei diesem Verfahren einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung. Zu solchen Entzündungskrankheiten zählen zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

Ebenfalls umfasst ist die Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer tyrosinkinasebedingten Krankheit bzw. eines tyrosinkinasebedingten Leidens bei einem Säugetier, wobei man diesem Verfahren einem kranken Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Retina-Vaskularisierung, wobei man bei diesem Verfahren einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht. Verfahren zur

Behandlung oder Vorbeugung von Augenkrankheiten wie diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makula-Degeneration sind ebenfalls ein Bestandteil der Erfindung. Die Verwendung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typen der Überempfindlichkeitsreaktion, sowie die Behandlung oder Vorbeugung von Knochen-Pathologien aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung.

Der Ausdruck „tyrosinkinasebedingte Krankheiten oder Leiden“ bezieht sich auf pathologische Zustände, die von der Aktivität einer oder mehrerer Tyrosinkinasen abhängig sind. Die Tyrosinkinasen sind entweder direkt oder indirekt an den Signaltransduktionswegen verschiedener Zellaktivitäten, darunter Proliferation, Adhäsion und Migration sowie Differenzierung beteiligt. Zu den Krankheiten, die mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind, zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung, die das Wachstum fester Tumore fördert, Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an Patienten zur Behandlung von Krebs verabreicht werden. Die vorliegenden Verbindungen hemmen die Tumorangiogenese und beeinflussen so das Wachstum von Tumoren (J. Rak et al. *Cancer Research*, 55:4575-4580, 1995). Die angiogenesehemmenden Eigenschaften der vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Formen von Blindheit, die mit Retina-Gefäßneubildung in Zusammenhang stehen. Die offenbarten Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Knochen-Pathologien wie Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, die auch unter der Bezeichnung onkogene Osteomalazie bekannt ist (Hasegawa et al., *Skeletal Radiol.* 28, S.41-45, 1999; Gerber et al., *Nature Medicine*, Bd. 5, Nr. 6, S.623-628, Juni 1999). Da der VEGF durch

den in reifen Osteoklasten exprimierten KDR/Fik-1 direkt die osteoklastische Knochenresorption fördert (FEBS Let. 473:161-164 (2000); Endocrinology, 141:1667 (2000)), eignen sich die vorliegenden Verbindungen auch zur Behandlung und Vorbeugung von Leiden, die mit Knochenresorption in Zusammenhang stehen, wie Osteoporose und Morbus Paget.

Die beanspruchten Verbindungen können dadurch, dass sie zerebrale Ödeme, Gewebeschädigung und ischämiebedingte Reperfusionsverletzungen reduzieren, auch zur Verringerung oder Vorbeugung von Gewebeschäden, die nach zerebralen ischämischen Ereignissen wie Gehirnschlag auftreten, verwendet werden (*Drug News Perspect* 11:265-270 (1998); *J. Clin. Invest.* 104:1613-1620 (1999)).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an Säugetiere, vorzugsweise den Menschen, entweder allein oder vorzugsweise in Kombination mit pharmazeutisch unbedenklichen Trägern oder Streckmitteln, gegebenenfalls mit bekannten Hilfsstoffen wie Alaun, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung wie in der pharmazeutischen Praxis üblich verabreicht werden. Die Verbindungen können oral oder parenteral verabreicht werden, darunter auf dem intravenösen, intramuskulären, intraperitonealen, subkutanen, rektalen und topischen Verabreichungsweg.

Bei der oralen Verwendung einer erfindungsgemäßen chemotherapeutischen Verbindung kann die gewählte Verbindung zum Beispiel in Form von Tabletten oder Kapseln oder als wässrige Lösung oder Suspension verabreicht werden. Bei Oraltabletten zählen zu den üblicherweise verwendeten Trägern Laktose und Maisstärke, und es werden üblicherweise Gleitmittel wie Magnesiumstearat zugegeben. Bei der oralen Verabreichung in Kapselform zählen Laktose und getrocknetete Maisstärke zu geeigneten Streckmitteln. Sind wässrige Suspensionen zur oralen Verwendung erforderlich, so wird der Wirkstoff mit Emulgatoren und Suspendiermitteln zusammengegeben. Gewünschtenfalls können bestimmte Süßstoffe und/oder Aromastoffe zugegeben werden. Für die

intramuskuläre, intraperitoneale, subkutane und intravenöse Verwendung werden üblicherweise sterile Lösungen des Wirkstoffs hergestellt, und der pH-Wert der Lösungen sollte auf geeignete Weise eingestellt und gepuffert werden. Bei der intravenösen Verwendung sollte die Gesamtkonzentration an gelösten Substanzen so eingestellt werden, dass das Präparat isotonisch wird.

Die genaue Dosis für den jeweiligen Patienten hängt jedoch von einer Reihe von Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der jeweiligen verwendeten Verbindungen, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Ernährung, von Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsrate, dem Verabreichungstyp, der zu verabreichenden Arzneiform, der Medikamentenkombination und der Schwere der Krankheit, gegen die die Therapie eingesetzt wird. Die jeweilige therapeutisch wirksame Dosis für den jeweiligen Patienten kann leicht durch Routineversuche bestimmt werden, zum Beispiel durch den Arzt, der zu dieser therapeutischen Behandlung rät bzw. sie begleitet.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch gemeinsam mit anderen gut bekannten Therapeutika, die aufgrund ihrer jeweiligen Eignung für das behandelte Leiden ausgewählt werden, verabreicht werden. So wären zum Beispiel bei Knochenleiden Kombinationen günstig, die antiresorptiv wirkende Bisphosphonate, wie Alendronat und Risedronat, Integrinblocker (wie sie weiter unten definiert werden), wie $\alpha\beta 3$ -Antagonisten, bei der Hormontherapie verwendete konjugierte Östrogene wie Prempro®, Premarin® und Endometrion®; selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wie Raloxifen, Droloxifen, CP-

336,156 (Pfizer) und Lasofoxifen, Kathepsin-K-Hemmer und ATP-Protonenpumpenhemmer enthalten.

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. Die synergistischen Wirkungen der Hemmung des VEGF in Kombination mit Radiotherapie sind in der Fachwelt beschrieben worden (siehe WO 00/61186).

„Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure,

9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte
Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose
hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrose-
faktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-
Hemmer.

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin,
Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin,
Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin,
Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid,
Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin,
Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-
methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100,
(trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-
platin(II)]bis[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin,
Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin,
Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin,
Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-
13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid,
MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridiny-4-methylsulfonyl-
daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung
darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-
sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincal leukoblastin, Docetaxol,
Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin,
RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-
(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-
dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid,
TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin,
Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-

chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrzolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, 5
BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-10
hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylendioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Amino-propylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-15
pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethylamino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und 20
Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, 25
Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-30
4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-mannoheptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinasidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Alanosin, 35
Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diaza-tetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ylessigsäureester, Swainsonin,

Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

ASSAYS

Die in den Beispielen beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

VEGF-Rezeptorkinase-Assay

Die VEGF-Rezeptorkinaseaktivität wird durch Einbau von radioaktiv markiertem Phosphat in 4:1 Polyglutaminsäure/Tyrosin-Substrat (pEY) bestimmt. Das phosphorylierte pEY-Produkt wird auf einer Filtermembran festgehalten, und der Einbau des radioaktiv markierten Phosphats wird durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt.

MATERIALIEN

VEGF-Rezeptorkinase

Die intrazelluläre-Tyrosinkinase-Domänen des menschlichen KDR (Terman, B. I. et al. *Oncogene* (1991) Bd. 6, S. 1677-1683.) und Flt-1 (Shibuya, M. et al. *Oncogene* (1990) Bd. 5, S. 519-524) wurden als

Glutathion-S-transferase (GST)-Genfusionsproteine kloniert. Dies geschah durch Klonieren der Zytoplasma-Domäne der KDR-Kinase als leserastergerechte Fusion am Carboxy-Terminus des GST-Gens. Die löslichen rekombinanten GST-Kinasedomäne-Fusionsproteine wurden in *Spodoptera frugiperda* (Sf21) Insektenzellen (Invitrogen) unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionsvektors (pAcG2T, Pharmingen) exprimiert.

Lysepuffer

50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,5% Triton X-100, 10% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (alle von Sigma).

Waschpuffer

50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0.05% Triton X-100, 10% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid.

Dialysepuffer

50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0.05% Triton X-100, 50% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid.

10× Reaktionspuffer

200 mM Tris, pH 7,4, 1,0 M NaCl, 50 mM MnCl₂, 10 mM DTT und 5 mg/ml Rinderserumalbumin [bovine serum albumin = BSA] (Sigma).

Enzymverdünnungspuffer

50 mM Tris, pH 7,4, 0,1 M NaCl, 1 mM DTT, 10% Glycerin, 100 mg/ml BSA.

10× Substrat

750 µg/ml Poly(glutaminsäure/Tyrosin; 4:1) (Sigma).

Stopp-Lösung

30% Trichloressigsäure, 0,2 M Natriumpyrophosphat (beide von Fisher).

Waschlösung

15% Trichloressigsäure, 0,2 M Natriumpyrophosphat.

Filterplatten

Millipore #MAFC NOB, GF/C 96-Well-Glasfaserplatte.

Verfahren A – Proteinaufreinigung

1. Die Sf21-Zellen wurden mit dem rekombinanten Virus bei einer m.o.i. (Multiplizität der Infektion) von 5 Viruspartikeln/Zelle infiziert und 48 Stunden lang bei 27°C gezüchtet.
2. Alle Schritte wurden bei 4°C durchgeführt. Die infizierten Zellen wurden durch Zentrifugieren bei 1000×g geerntet und 30 Minuten bei 4°C mit 1/10 Volumen Lysepuffer lysiert und anschließend 1 Stunde lang bei 100.000×g zentrifugiert. Der Überstand wurde dann über eine mit Lysepuffer äquilibrierte Glutathion-Sepharose-Säure (Pharmacia) gegeben und mit 5 Volumina des gleichen Puffers und anschließend 5 Volumina Waschpuffer gewaschen. Das rekombinante GST-KDR-Protein wurde mit Waschpuffer/10 mM reduziertem Glutathion (Sigma) eluiert und gegen Dialysepuffer dialysiert.

Verfahren B – VEGF-Rezeptorkinase-Assay

1. Assay mit 5 µl Hemmstoff oder Kontrolle in 50% DMSO versetzen.
2. Mit 35 µl Reaktionsmischung, die 5 µl 10× Reaktionspuffer, 5 µl 25 mM ATP/10 µCi [³³P]ATP (Amersham) und 5 µl 10× Substrat enthält, versetzen.
3. Reaktion durch Zugabe von 10 µl KDR (25 nM) in Enzymverdünnungspuffer starten.
4. Mischen und 15 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubieren.
5. Reaktion durch Zugabe von 50 µl Stopp-Lösung stoppen.
6. 15 Minuten lang bei 4°C inkubieren.
7. 90-µl-Aliquot auf Filterplatte überführen.
8. Absaugen und 3 Mal mit Waschlösung waschen.
9. 30 µl Szintillations-Cocktail zugeben, Platte verschließen und in einem Szintillations-Zähler Typ Wallac Microbeta zählen.

Mitogenese-Assay an menschlichen Nabelschnurvenenendothelzellen

- Die Expression von VEGF-Rezeptoren, die mitogene Reaktionen auf den Wachstumsfaktor vermitteln, ist größtenteils auf Gefäßendothelzellen beschränkt. Kultivierte menschliche Nabelschnurvenenendothelzellen

(HUVECs) proliferieren als Reaktion auf Behandlung mit VEGF und können als Assaysystem zur quantitativen Bestimmung der Auswirkungen von KDR-Kinasehemmern auf die Stimulation des VEGF verwendet werden. In dem beschriebenen Assay werden Einzelzellschichten von HUVECs im Ruhezustand 2 Stunden vor der Zugabe von VEGF oder „basic fibroblast growth factor“ (bFGF) mit dem Konstituens oder der Testverbindung behandelt. Die mitogene Reaktion auf VEGF oder bFGF wird durch Messung des Einbaus von [³H]Thymidin in die Zell-DNA bestimmt.

Materialien

HUVECs

Als Primärkulturisolate tiefgefrorene HUVECs werden von Clonetics Corp bezogen. Die Zellen werden im Endothel-Wachstumsmedium (Endothelial Growth Medium = EGM; Clonetics) erhalten und in der 3. – 7. Passage für die Mitogenitätsassays verwendet.

Kulturplatten

NUNCCLON 96-Well-Polystyrol-Gewebekulturplattten (NUNC #167008).

Assay-Medium

Nach Dulbecco modifiziertes Eagle-Medium mit 1 g/ml Glucose (DMEM mit niedrigem Glucosegehalt; Mediatech) plus 10% (v/v) fötales Rinderserum (Clonetics).

Testverbindungen

Mit den Arbeitsstammlösungen der Testverbindungen wird mit 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) solange eine Reihenverdünnung durchgeführt, bis ihre Konzentrationen um das 400-fache höher als die gewünschte Endkonzentration sind. Die letzten Verdünnungen (Konzentration 1×) werden unmittelbar vor Zugabe zu den Zellen mit Assay-Medium hergestellt.

10× Wachstumsfaktoren

Lösungen des menschlichen VEGF 165 (500 ng/ml; R&D Systems) und bFGF (10 ng/ml; R&D Systems) werden mit Assay-Medium hergestellt.

10× [³H]-Thymidin

[Methyl-³H]-Thymidin (20 Ci/mmol; Dupont-NEN) wird mit DMEM-Medium mit niedrigem Glucosegehalt auf 80 μ Ci/ml verdünnt.

Zellwaschmedium

5 Hank's balanced salt solution (Mediatech) mit 1 mg/ml Rinderserumalbumin (Boehringer-Mannheim).

Zell-Lyse-Lösung

1 N NaOH, 2% (w/v) Na₂CO₃.

Verfahren 1

10 In EGM gehaltene HUVEC-Einzelzellschichten werden durch Trypsinbehandlung geerntet und in einer Dichte von 4000 Zellen pro 100 μ l Assay-Medium pro Näpfchen in 96-Well-Platten überimpft. Das Wachstum der Zellen wird 24 Stunden bei 37°C in einer 5% CO₂ enthaltenden feuchten
15 Atmosphäre gestoppt.

Verfahren 2

Das Wachstumsstoppmedium wird durch 100 μ l Assay-Medium ersetzt, das entweder das Konstituens (0,25% [v/v] DMSO) oder die erwünschte Endkonzentration der Testverbindung enthält. Alle Bestimmungen werden
20 in dreifacher Wiederholung durchgeführt. Die Zellen werden dann 2 Stunden bei 37°C/5% CO₂ inkubiert, so dass die Testverbindungen in die Zellen eindringen können.

Verfahren 3

25 Nach 2-stündiger Vorbehandlung werden die Zellen durch Zugabe von 10 μ l Assay-Medium, 10× VEGF-Lösung oder 10× bFGF-Lösung pro Näpfchen stimuliert. Die Zellen werden dann bei 37°C/5% CO₂ inkubiert.

Verfahren 4

30 Nach 24 Stunden in Anwesenheit der Wachstumsfaktoren wird mit 10× [³H]-Thymidin (10 μ l/well) versetzt.

Verfahren 5

35 Drei Tage nach dem Versetzen mit [³H]-Thymidin wird das Medium abgesaugt und die Zellen werden zweimal mit Zellwaschmedium gewaschen (400 μ l/well, anschließend 200 μ l/well). Die gewaschenen, adhärenen Zellen werden dann durch Zugabe von Zell-Lyse-Lösung (100

$\mu\text{l/well}$) und 30-minütiges Erwärmen auf 37°C solubilisiert. Die Zell-Lysate werden in 7-ml-Szintillationsröhrchen aus Glas, die $150\ \mu\text{l}$ Wasser enthalten, überführt. Man versetzt mit dem Szintillations-Cocktail (5 ml/Röhrchen), und die mit den Zellen assoziierte Radioaktivität wird

Gemäß diesen Assays stellen die Verbindungen der Formel I VEGF-Hemmer dar und eignen sich daher zur Hemmung der Angiogenese, wie bei der Behandlung von Augenkrankheiten, z.B. diabetischer Retinopathie, und zur Behandlung von Karzinomen, z.B. festen Tumoren. Die vorliegenden Verbindungen hemmen die VEGF-stimulierte Mitogenese von kultivierten menschlichen Gefäßendothelzellen mit HK50 -Werten von $0,01\text{-}5,0\ \mu\text{M}$. Diese Verbindungen sind im Vergleich zu verwandten Tyrosinkinase (z.B. FGFR1 sowie Src-Familie; zur Beziehung zwischen Src-Kinasen und VEGFR-Kinasen siehe Eliceiri et al., Molecular Cell, Bd. 4, S.915-924, Dezember 1999) auch selektiv.

II.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten und/oder Fehlfunktionen, die durch oxidative Stressbedingungen charakterisiert sind, bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, wobei man dem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 oral verabreicht.

Bei den Krankheiten und/oder Fehlfunktionen handelt es sich insbesondere um Gedächtnisverlust und um neurodegenerative Erkrankungen handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden daher Verwendung zur Neuroprotektion.

Die Verwendung von Isoquercetin und Ascorbinsäure zu entsprechenden Zwecken ist in der WO 00/54754 beschrieben.

5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Nahrungsmittelzusatzstoffe.

10 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin eine Zusammensetzung, enthaltend Ascorbinsäure, Ascorbat oder ein Ascorbinsäurederivat und mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihr physiologisch unbedenkliches Salz und Solvat.

15 **III.**
Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen als Flavonoidderivate antioxidative Eigenschaften auf.

20 Die Verwendung von Ectoinderivaten mit Antioxidationsmitteln zum Schutz von Stressproteinen der Haut in topischen Formulierungen ist z.B. in der WO 01/72263 beschrieben.

25 Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate in kosmetischen Formulierungen, vorzugsweise in Form einer topischen Formulierung.

30 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zum Schutz der Streßproteine der Haut, vorzugsweise in Form einer topischen Formulierung.

35

Die Herstellung der topischen Zusammensetzung erfolgt, indem mindestens eine der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen, gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen, in eine geeignete Formulierungsform gebracht werden. Die Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe.

Die topischen Zusammensetzungen auf der Grundlage mindestens einer erfindungsgemäß verwendeten Verbindung wird äußerlich auf der Haut oder den Hautadnexen angewendet.

Als Anwendungsform seien z.B. genannt, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle und Sprays. Zusätzlich zu einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen werden der Zusammensetzung beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt.

Bevorzugte Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel und Geruchsverbesserer. Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether.

- 5 Lösungen und Emulsionen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöle, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.
- 10 Suspensionen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylen-sorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.
- 20 Seifen können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.
- 25 Tensidhaltige Reinigungsprodukte können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionaten, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.
- 30 Gesicht- und Körperöle können neben einer oder mehreren erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die üblichen Trägerstoffe, wie
- 35

synthetische Öle, wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle, wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe, enthalten.

5 Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun- Präparate.

10 Mindestens eine erfindungsgemäß verwendete Verbindung liegt in der topischen Zusammensetzung in einer Menge von vorzugsweise 0,0001 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,001 bis 10 Gew.-%, insbesondere bevorzugt 0, 1 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, vor.

15

Test zur Untersuchung der Radikalfängereigenschaften bzw. der antioxidativen Wirkung

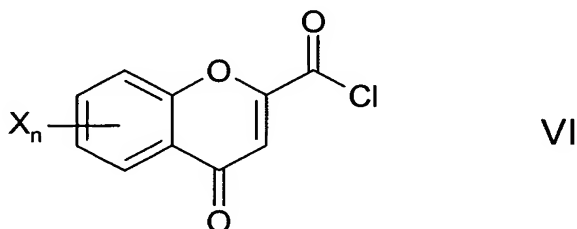
20 Der Assay dient zum Screenen der antioxidativen oder Radikalfänger-Eigenschaft einer Substanz oder eines Extrakts. Um diese Eigenschaft zu ermitteln, läßt man die Substanz mit dem stabilen Radikal DPPH* (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Hydrat) in ethanolischer Lösung reagieren. Die

25 Reduktion von DPPH* wird über die Abnahme der Extinktion bei der charakteristischen Wellenlänge des Radikals verfolgt. In seiner radikalischen Form absorbiert DPPH* bei 515 nm, bei der Reduktion durch ein Antioxidans (AOX) nimmt die Extinktion ab. Für jedes Antioxidans werden unterschiedliche Konzentrationen untersucht (ausgedrückt als das
30 Verhältnis von Mol Antioxidans / Mol DPPH*). Die Abnahme der Extinktion bei 515 nm wird nach 1 Sekunde, 2 Minuten, 10 Minuten, und dann alle 10 Minuten bestimmt, bis die Extinktion konstant bleibt. Die exakte Anfangskonzentration von DPPH* wird mit Hilfe des Extinktionskoeffizienten
35 bestimmt. Bei jeder Antioxidanskonzentration wird die verbliebene DPPH*-Konzentration als Prozent der Ausgangskonzentration ermittelt und gegen

das molare Verhältnis von Antioxidans mit DPPH* aufgetragen. Die antiradikalische Aktivität wird definiert als der Anteil des Antioxidans, der die DPPH Konzentration auf 50 Prozent der Anfangsmenge senkt (Efficient Concentration = EC₅₀). Je kleiner dieser Wert ist, desto größer ist die Aktivität gegen Radikale. Das Reaktionsverhalten der einzelnen Antioxidantien ist sehr unterschiedlich. Man kann zwischen schnell-, mittel- und langsam reagierenden Substanzen unterscheiden, das Erreichen des steady-state kann zwischen 30 Sekunden und 12 Stunden liegen.

Zwischenverbindungen

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die Zwischenverbindungen der Formel VI



worin

X OH,

zwei Reste X zusammen auch Methylendioxy oder Ethylendioxy,

n 1, 2, 3 oder 4,

bedeutet,

sowie ihre Salze.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an

Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
 FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
 ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

Herstellung von 5-Hydroxy-2-(2',4'-dihydroxybenzoyl)-chromon

1.1 3,25 g Natrium werden portionsweise unter Rühren in 300 ml Ethanol gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 4,3 g 2,6-Dihydroxyaceto-phenon und 15,5 ml Oxalsäurediethylester in 25 ml Ethanol zugetropft. Danach wird das Reaktionsgemisch 3 Stunden auf 80° erhitzt. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und tropft 10 ml 32 %ige HCl zu. Man erhitzt 30 Minuten bei 90°, kühlt ab, und entfernt das Lösungsmittel. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 5,9 g 5-Hydroxy-2-ethoxycarbonyl-chromon ("AA").

1.2 Eine Lösung von 2,0 g "AA" in 30 ml Essigsäure und 20 ml 32 %iger HCl wird unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt ab, gießt auf Eis, filtriert ab und kristallisiert aus Ethanol um. Man erhält 1,5 g 5-Hydroxy-2-carbonsäure-chromon ("AB").

1.3 Zu einer Lösung von 560 mg "AB" in 15 ml Dichlormethan und 0,5 ml DMF gibt man 0,46 ml Oxalylchlorid und erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß. Danach werden die Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in 15 ml Dichlorethan gelöst und unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Man gibt 900 mg Resorcin und 725 mg $AlCl_3$ zu und rührt 16 Stunden nach. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 320 mg 5-Hydroxy-2-(2',4'-

dihydroxybenzoyl)-chromon; EI MS (m/z) 298 (M^+);

UV-vis (i PrOH): λ_{\max} (lg ϵ): 342.

5

Analog erhält man nachstehende Verbindungen

5-Hydroxy-2-(2'-hydroxy-4',5'-methylenedioxy-benzoyl)-chromon,

6-Hydroxy-2-(2'-hydroxy-4',5'-methylenedioxy-benzoyl)-chromon,

6,7-Methylenedioxy-2-(2'-hydroxy-4',5'-methylenedioxy-benzoyl)-chromon.

10

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

15

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

20

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

25

30

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein,

35

füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

5

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

10

Beispiel E: Tabletten

15

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

20

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

25

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

30

Beispiel H: Ampullen

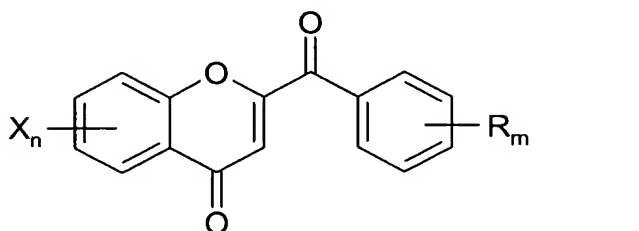
Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R -OH, -OA, Phenoxy, Ar, -O-CO-A, SO₃H, SO₃A, -OSO₃H,
 -OSO₃A, -OSO₂A, SO₂A, Hal, COOH, COOA, CONH₂,
 NH₂SO₂A, COA, CHO oder SO₂NH₂,

15

zwei Reste R zusammen auch Methylendioxy oder Ethylendioxy,

X OH,

zwei Reste X zusammen auch Methylendioxy oder Ethylendioxy,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A
 substituiertes Phenyl,

20

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 wobei 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 1, 2, 3 oder 4,

25

m 1, 2, 3, 4 oder 5

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

30

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R -OH oder -OA,

35

X OH,

- 5 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
wobei 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
n 1, 2, 3 oder 4,
m 1, 2, 3, 4 oder 5
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 10 3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2,
worin
R -OH oder -OA,
15 X OH,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
n 1 oder 2,
m 1, 2 oder 3
bedeuten,
20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 25 4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1,
worin
R -OH oder -OA,
X OH,
30 zwei Reste R zusammen auch Methylendioxy oder Ethylendioxy,
X OH,
zwei Reste X zusammen auch Methylendioxy oder Ethylendioxy,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
n 1 oder 2,
35 m 1, 2 oder 3
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

10

5-Hydroxy-2-(2',4'-dihydroxybenzoyl)-chromon,

5-Hydroxy-2-(2'-hydroxy-4',5'-methylenedioxy-benzoyl)-chromon,

6-Hydroxy-2-(2'-hydroxy-4',5'-methylenedioxy-benzoyl)-chromon,

6,7-Methylenedioxy-2-(2'-hydroxy-4',5'-methylenedioxy-benzoyl)-chromon,

15

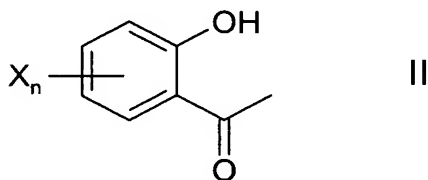
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-5 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zunächst eine Verbindung der Formel II

25



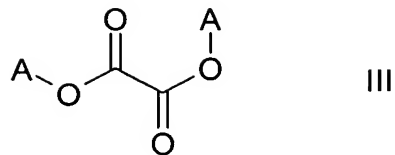
30

worin

X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel III

35

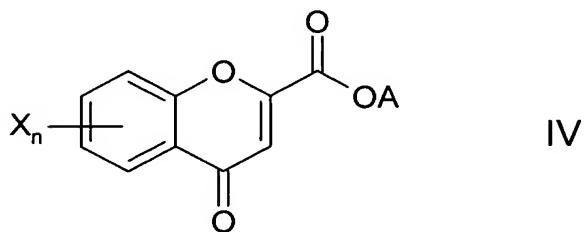
- 43 -



5

worin A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet,
zu einer Verbindung der Formel IV

10



15

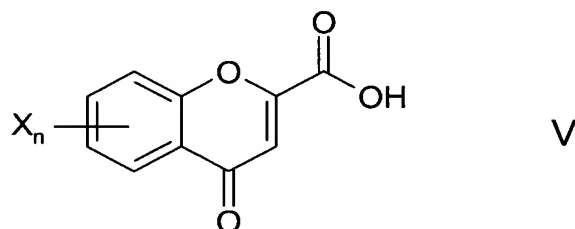
worin n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat
und A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet,

20

umsetzt,

b) anschließend den Ester IV zur Carbonsäure V hydrolysiert

25

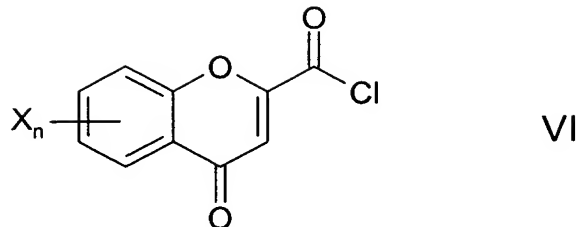


30

worin X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

c) anschließend die Carbonsäure V in das entsprechende Säure-
chlorid VI

35

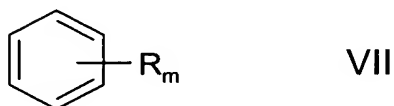


5

worin X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
überführt

und dann die Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der
Formel VII

10



15

worin m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
in einer Friedel-Crafts-Acylierung zu einer Verbindung der Formel I
umsetzt

und/oder

20

d) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze
umwandelt.

25

7. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 5 als Inhibitoren der Tyrosinkinase.

30

8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I
nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie
gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

35

9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze

und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von festen Tumoren bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, wobei man dem Säugetier eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 verabreicht.

5

10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei der feste Tumor aus der Gruppe Gehirntumor, Tumor des Urogenitaltrakts, Tumor des lymphatischen Systems, Magentumor, Kehlkopftumor und Lungentumor stammt.

10

11. Verwendung nach Anspruch 9, wobei der feste Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom stammt.

15

12. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, wobei man dem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 verabreicht.

20

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei es sich bei der Krankheit um eine Augenkrankheit handelt.

30

14. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Retina-Vaskularisierung bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, wobei man dem Säugetier, das einer derartigen

35

Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 verabreicht.

- 5 15. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von diabetischer Retinopathie bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, wobei man dem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 verabreicht.

- 15 16. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von altersbedingter Makula-Degeneration bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, wobei man dem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 verabreicht.

- 25 17. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungskrankheiten bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, wobei man dem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 verabreicht.

- 30 18. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungskrankheiten, wobei die Entzündungskrankheit aus der
- 35

Gruppe rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion stammt.

- 5 19. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer tyrosinkinasebedingten Krankheit bzw. eines tyrosinkinasebedingten Leidens bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung
- 10 bedarf, wobei man dem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 verabreicht.
- 15 20. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Knochen-Pathologien bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, wobei die Knochenpathologie aus der Gruppe
- 20 Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis stammt, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 verabreicht.
- 25 21. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 30 mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
22. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
- 35

und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

5

23. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von festen Tumoren bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, dadurch gekennzeichnet, dass man eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht.

10

15

20

24. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von festen Tumoren bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, dadurch gekennzeichnet, dass man eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht.

25

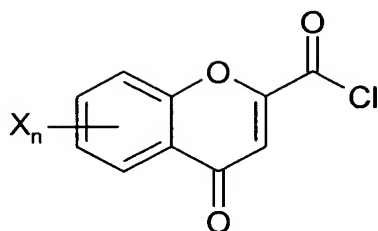
30

35

25. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze

- 5 und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten und/oder Fehlfunktionen, die durch oxidative Stressbedingungen charakterisiert sind, bei einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, wobei man dem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 oral verabreicht.
- 10 26. Verwendung nach Anspruch 25, wobei es sich bei den Krankheiten und/oder Fehlfunktionen um Gedächtnisverlust und neurodegenerative Erkrankungen handelt.
- 15 27. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Nahrungsmittelzusatzstoffe.
- 20 28. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate in kosmetischen Formulierungen.
- 25 29. Verwendung nach Anspruch 28 zum Schutz der Streßproteine der Haut.
- 30 30. Verwendung nach Anspruch 28 oder 29 in Form einer topischen Zusammensetzung.
- 35 31. Verwendung nach Anspruch 28, 29 oder 30, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine verwendete Verbindung in einer topischen Zusammensetzung in einer Menge von 0,0001 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, vorliegt.
32. Zwischenverbindungen der Formel VI

- 50 -



VI

5

worin

X OH,

zwei Reste X zusammen auch Methylendioxy oder Ethylendioxy,

10

n 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie ihre Salze.

15

20

25

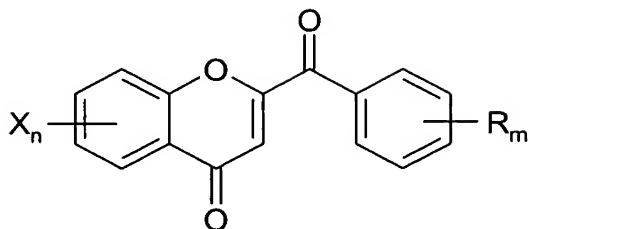
30

35

Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R, X, n und m die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

sind Inhibitoren der Tyrosinkinase und können zur Behandlung von

15

Tumoren, zur Neuroprotektion und zum Schutz der Streßproteine der Haut eingesetzt werden.

20

25

30

35